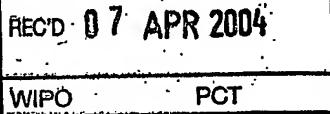




Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
Ufficio G2



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

N.

MI2003 A 000025

Invenzione Industriale



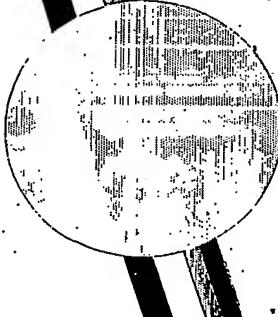
Si dichiara che l'unica copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

Inoltre Istanza depositata alla Camera di Commercio di Milano n. MIF000511 il 29/09/2003 (pag. 1).

05 FEB. 2004

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

per IL DIRIGENTE
Paola Giuliano
Dr.ssa Paola Giuliano



RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE
MI2003A 000025

NUMERO DOMANDA

REG. A

DATA DI DEPOSITO

10.01.2003

DATA DI RILASCIO

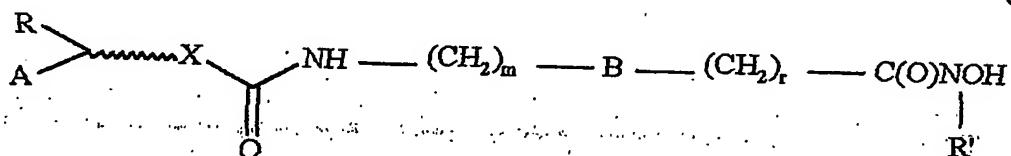
四/上/四

D. TITOLI

"Derivati dell'acido idrossammico ad attività antiinfiammatoria"

L. RIASSUNTO

Si descrivono composti di formula (1):



1

in cui A , R , $\sim\sim\sim$, X , m , r ed R' assumono i significati indicati nella descrizione.

I composti (I) inibiscono la produzione TNF α e possono essere pertanto utili nella terapia dell'infiammazione e degli stati patologici che comportano un'eccessiva produzione di questa citochina.

M. DISEGNO

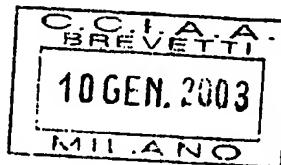


6962 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale dal titolo:

MV/mgg "DERIVATI DELL'ACIDO IDROSSAMMICO AD ATTIVITÀ ANTIINFIAMMATORIA"

a nome : ITALFARMACO S.p.A.

residente in: Milano



* * * MI 2003 A 000025

Campo dell'invenzione

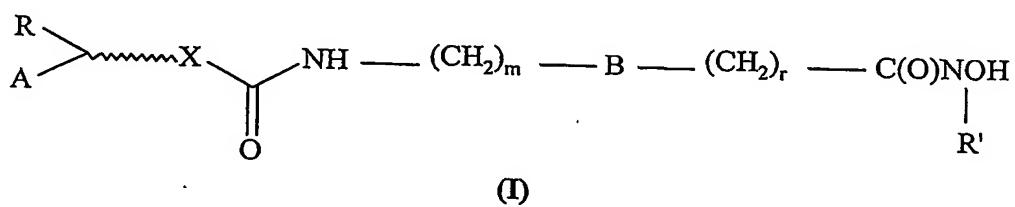
La presente invenzione riguarda derivati dell'acido idrossammico, in particolare derivati della N-idrossi benzammide, ad attività antinfiammatoria.

Sfondo dell'invenzione

Derivati dell'acido idrossammico ad attività antinfiammatoria ed immunosoppressiva sono descritti nel brevetto EP 901465. Tali composti sono in grado di inibire la produzione di citochine pro-infiammatorie, in particolare del TNF α (fattore di necrosi tumorale) e dell'interleuchina-1-beta e possono pertanto essere impiegati nel trattamento delle condizioni che comportano un'eccessiva produzione di tali sostanze, quali malattie infiammatorie o forme tumorali.

Descrizione dell'invenzione

Oggetto della presente invenzione sono derivati dell'acido idrossammico di formula (I):



in cui

R è idrogeno, alchile C₁₋₄ o fenile;

R' è idrogeno o alchile C₁₋₄;

A è arile o un residuo mono-, bi- or triciclico, eventualmente in parte o completamente insaturo, contenente uno o più eteroatomi scelti nel gruppo formato da N, S o O, ed è eventualmente sostituito con gruppi aloalchile, alchilsolfonile, (cicloalchil)alchile, alcanoile, carbonilossi, alcossi, tioalcossi, tiofenossi, nitro, ciano, osso, perfluoroalcossi, perfluoroalchile, fenile, fenossi, fenilalcossi, benzoilossi, fenilalchile, benzoile, fenilsolfonile, i sostituenti fenile, fenossi, fenilalcossi, fenilalchil, benzoil e benzoilossi essendo eventualmente sostituiti sull'anello aromatico con gruppi alchile, alcossi, alchilsolfonile, ammino, ciano, idrossi, nitro, perfluoroalcossi, perfluoroalchile, fenilsolfonile, tioalcossi e alogeno;

~~~ è una catena da 1 a 5 atomi di carbonio che contiene eventualmente un doppio legame o un gruppo NR' in cui R' è come precedentemente definito;

X è un atomo di ossigeno, un gruppo NR', in cui R' è come precedentemente definito, oppure è assente;

r and m sono indipendentemente 0, 1 o 2;

B è fenile o cicloesile;

Composti preferiti secondo la presente invenzione sono quelli in cui:

R è idrogeno o metile, più preferibilmente idrogeno;

A è fenile, preferibilmente sostituito con uno o più gruppi scelti fra: alcossi, nitro, perfluoroalchil, fenossi, fenile, fenilalcossi, benzoilossi, tioalcossi;

~~~ è metilene o etilene ed X è assente;

m ed r sono uguali a zero;

B è fenile;

R' è idrogeno.

Sono inoltre particolarmente preferiti i seguenti composti:

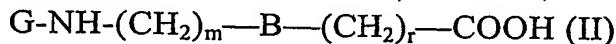
N-idrossi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-acetilammino]-benzammide;
N-idrossi-4-(3-fenil-butirrilammino)-benzammide;
N-idrossi-4-(3-fenil-butirrilammino)-benzammide;
N-idrossi-4-[2-(4-metossi-fenil)-acetilammino]-benzammide;
N-idrossi-4-[2-(4-etossi-fenil)-acetilammino]-benzammide;
N-idrossi-4-[3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-propionilammino]-benzammide;
N-idrossi-4-[2-(3,4,5-trimetossi-fenil)-acetilammino]-benzammide;
N-idrossi-4-[2-(4-metilsulfanil-fenil)-acetilammino]-benzammide;
N-idrossi-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-acetilammino]-benzammide;
N-idrossi-4-[2-(3-nitro-fenil)-acetilammino]-benzammide;
N-idrossi-4-[2-(3-fenossi-fenil)-acetilammino]-benzammide;
N-idrossi-4-[2-(bifenil-4-il)-acetilammino]-benzammide;
N-idrossi-4-[2-(2,3-dimetossi-fenil)-acetilammino]-benzammide;
estere 2-[2-(4-idrossicarbammoil-fenilcarbammoil)-etil]-fenilico dell'acido benzoico;
N-idrossi-4-[2-(4-nitro-fenil)-acetilammino]-benzammide;
N-idrossi-4-[2-(2-fenossi-fenil)-acetilammino]-benzammide;
N-idrossi-4-[2-(4,5-dimetossi-2-nitro-fenil)-acetilammino]-benzammide;
N-idrossi-4-[2-(2-benzilossi-fenil)-acetilammino]-benzammide;
N-idrossi-4-[2-(2-nitro-fenil)-acetilammino]-benzammide.

I composti di formula (I) possono essere preparati secondo la procedura descritta in EP 901465, qui incorporato per riferimento.

Alternativamente, i composti dell'invenzione possono essere preparati mediante sintesi organica in "fase solida", utilizzando una delle speciali resine per N-idrossiammidi disponibili in commercio. Per esempio, può essere

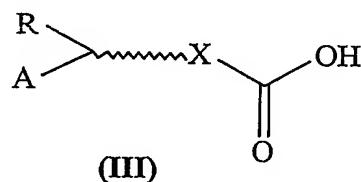
utilizzata una resina polistirenica reticolata con divinilbenzene, funzionalizzata con gruppi di idrossilammina O-alchilata da residui para-alcossibenzilici (resine tipo Wang) [vedi p.e. Richter, L.S. e Desai, M.C. *Tetrahedron Letters* 38(3) pp. 321-322 (1996)].

I gruppi amminici presenti sulla resina possono essere acilati utilizzando, in presenza di opportuni agenti condensanti, amminoacidi protetti di formula



dove G è un adatto gruppo protettore, mentre m, r e B hanno gli stessi significati definiti per la formula generale (I).

Dopo rimozione del gruppo protettore G, il gruppo amminico può essere ulteriormente acilato utilizzando, in presenza di opportuni agenti condensanti, acidi di formula (III)



dove R, A, ~~~~ ed X hanno gli stessi significati definiti per la formula generale (I).

I prodotti dell'invenzione possono infine essere liberati dalla resina per trattamento con acidi di media forza (ad esempio acido trifluoroacetico), filtrazione ed eventuale purificazione finale.

I composti dell'invenzione inibiscono la produzione di TNF α a concentrazioni comprese fra 2 e 350 nM e possono pertanto essere utilizzati come medicamenti, in particolare come medicamenti per il trattamento delle patologie o stati patologici che comportano una massiva produzione di TNF α o di citochine infiammatorie.

Oggetto della presente invenzione sono pertanto anche composizioni farmaceutiche che contengono composti di formula (I); tali composizioni potranno essere in forma di capsule, compresse, compresse rivestite, creme, unguenti o fiale per la somministrazione orale, intramuscolare o intravenosa.

I composti di formula (I) saranno contenuti da soli o in miscela con eccipienti o veicoli convenzionali, ad esempio quelli descritti in Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.

La presente invenzione verrà qui di seguito illustrata mediante alcuni esempi.

ESEMPI

Negli esempi che seguono vengono utilizzate le seguenti abbreviazioni:

| | |
|------|--|
| ACN | acetonitrile |
| PVDF | polivinilidene difluoruro |
| DCM | diclorometano |
| DMF | dimetilformammide |
| HOAt | 1-idrossi-7-azabenzotriazolo |
| HATU | O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio esafluorofosfato |
| TFA | acido trifluoroacetico |

Metodo generale di purificazione

Se non altrimenti indicato, tutte le purificazioni finali sono state effettuate mediante un sistema HPLC/MS preparativo Waters con colonna Waters Symmetry C18 5 μ m 19x50 mm, corredata di spettrometro di massa ZQ Waters.

Condizioni operative:

Ionizzazione ES+ centroide, tempo di scansione 15 min, scansione m/z 120-1000, tensione del cono (cone voltage) 15V, temperatura di sorgente 120°C, temperatura di solvatazione 250°C.

Eluenti HPLC:

A=H₂O, B=ACN, C=HCOOH 1% in H₂O

Gradiente:

| Time (min) | A | B | C | Flow
(ml/min) |
|------------|-----|-----|----|------------------|
| 0 | 94% | 5% | 1% | 20 |
| 2 | 94% | 5% | 1% | 20 |
| 3 | 87% | 12% | 1% | 20 |
| 8 | 87% | 12% | 1% | 20 |
| 11 | 20% | 80% | 1% | 20 |
| 12 | 94% | 5% | 1% | 20 |

Un'aliquota del prodotto grezzo da purificare (30-50 mg) fu sciolta in 0,1 ml di MeOH e diluita con 0,4 ml di miscela ACN/H₂O (1:1; v/v). La soluzione, filtrata su membrana PVDF 0,45 μ m, fu iniettata nel sistema preparativo precedentemente descritto. Per ogni corsa, le frazioni corrispondenti al picco associato allo ione molecolare ([M+H]⁺) atteso furono raccolte, riunite e concentrate a secchezza.

Esempio 1

N-Idrossi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-acetilammino]-benzammide

Passaggio A

Ad una soluzione di acido 4-(9H-fluoren-9-il-metossicarbonilammino)-

benzoico (150 mg, 0.4 mmoli) in DMF anidra (0.5 ml), fu aggiunta una miscela di HOAt (55 mg, 0.4 mmoli) e HATU (152 mg, 0.4 mmoli) in DMF anidra (0.5 ml) e successivamente diisopropiletiammina (0,14 ml, 0.8 mmoli). La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 30 minuti, quindi fu trasferita in un reattore contenente una resina polistirenica tipo Wang, funzionalizzata con idrossilammina (0,1 g; 0,1 mmoli) e la sospensione fu agitata a temperatura ambiente per 16 ore. La resina venne filtrata e lavata, nell'ordine, con DMF (5x2 ml), DCM (2x2 ml), MeOH (2x2 ml), DCM (2x2 ml), MeOH (2x2 ml), DCM (2x2 ml) e DMF (5x2 ml); infine fu filtrata ed essiccata sotto vuoto.

Passaggio B

La resina ottenuta in A fu rigonfiata in una soluzione di piperidina al 20% in DMF (1 ml) e sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per un'ora, quindi fu filtrata, lavata con DMF (5x2 ml) ed essiccata sotto vuoto.

Passaggio C

Ad una soluzione di acido (4-trifluorometil-fenil)-acetico (184 mg, 0.9 mmoli) in DMF anidra (1 ml), fu aggiunto HATU (381 mg, 1 mmole) e diisopropiletiammina (262 μ l, 1,5 mmoli). La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 30 minuti, quindi fu aggiunta alla resina ottenuta in B e sottoposta nuovamente ad agitazione a temperatura ambiente per 20 ore. La resina fu filtrata e lavata, nell'ordine, con DMF (5x2 ml), DCM (2x2 ml), MeOH (2x2 ml), DCM (2x2 ml), MeOH (2x2 ml), DCM (5x2 ml) e infine fu filtrata ed essiccata sotto vuoto.

Passaggio D

La resina ottenuta in C fu rigonfiata in una soluzione di TFA al 50% in

DCM (1 ml) e sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per un'ora, quindi fu filtrata, e la soluzione fu evaporata a secchezza. Il residuo fu ripreso con t-BuOMe e rievaporato a secchezza per cinque volte. Il grezzo così ottenuto fu purificato mediante HPLC/MS preparativa, seguendo il metodo generale precedentemente descritto.

Ottenuti 10,5 mg; $[M+H]^+ = 339,3$ (calc. 339,1)

Esempio 2

N-Idrossi-4-(3-fenil-butirrilammino)-benzammide

Il prodotto fu preparato seguendo la procedura descritta nell'esempio n. 1, utilizzando l'acido 3-fenil-butirrico nel passaggio C.

Ottenuti 8,9 mg; $[M+H]^+ = 299,3$ (calc. 299,1)

Esempio 3

N-Idrossi-4-[3-(3-metossi-fenil)-propionilammino]-benzammide

Il prodotto fu preparato seguendo la procedura descritta per l'esempio n. 1, utilizzando l'acido 3-(3-metossi-fenil)-propionico nel passaggio C.

Ottenuti 15,7 mg; $[M+H]^+ = 315,3$ (calc. 315,1)

Esempio 4

N-Idrossi-4-[2-(4-metossi-fenil)-acetilammino]-benzammide

Il prodotto fu preparato seguendo la procedura descritta per l'esempio n. 1, utilizzando l'acido 2-(4-metossi-fenil)-acetico nel passaggio C.

Ottenuti 13,0 mg; $[M+H]^+ = 301,3$ (calc. 301,1)

Esempio 5

N-Idrossi-4-[2-(4-etossi-fenil)-acetilammino]-benzammide

Il prodotto fu preparato seguendo la procedura descritta per l'esempio n. 1, utilizzando l'acido 2-(4-etossi-fenil)-acetico nel passaggio C.



Ottenuti 14,9 mg; $[M+H]^+ = 315,3$ (calc. 315,1)

Esempio 6

N-Idrossi-4-[3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-propionilammino]-benzammide

Il prodotto fu preparato seguendo la procedura descritta per l'esempio n. 1, utilizzando l'acido 3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-propionico nel passaggio C.

Ottenuti 14,9 mg; $[M+H]^+ = 421,3$ (calc. 421,1)

Esempio 7

N-Idrossi-4-[2-(3,4,5-trimetossi-fenil)-acetilammino]-benzammide

Il prodotto fu preparato seguendo la procedura descritta per l'esempio n. 1, utilizzando l'acido 2-(3,4,5-trimetossi-fenil)-acetico nel passaggio C.

Ottenuti 11,4 mg; $[M+H]^+ = 361,4$ (calc. 361,1)

Esempio 8

N-Idrossi-4-[2-(4-metilsulfanil-fenil)-acetilammino]-benzammide

Il prodotto fu preparato seguendo la procedura descritta per l'esempio n. 1, utilizzando l'acido 2-(4-metilsulfanil-fenil)-acetico nel passaggio C.

Ottenuti 10,6 mg; $[M+H]^+ = 317,4$ (calc. 317,1)

Esempio 9

N-Idrossi-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-acetilammino]-benzammide

Il prodotto fu preparato seguendo la procedura descritta per l'esempio n. 1, utilizzando l'acido 2-(3-trifluorometil-fenil)-acetico nel passaggio C.

Ottenuti 7,9 mg; $[M+H]^+ = 339,3$ (calc. 339,1)

Esempio 10

N-Idrossi-4-[2-(3-nitro-fenil)-acetilammino]-benzammide

Il prodotto fu preparato seguendo la procedura descritta per l'esempio n. 1, utilizzando l'acido 2-(3-nitro-fenil)-acetico nel passaggio C.

Ottenuti 16,1 mg; $[M+H]^+$ =316,3 (calc. 316,1)

Esempio 11

N-Idrossi-4-[2-(3-fenossi-fenil)-acetilammino]-benzammide

Il prodotto fu preparato seguendo la procedura descritta per l'esempio n. 1, utilizzando l'acido 2-(3-fenossi-fenil)-acetico nel passaggio C.

Ottenuti 14,3 mg; $[M+H]^+$ =363,4 (calc. 363,1)

Esempio 12

N-Idrossi-4-[2-(bifenil-4-il)-acetilammino]-benzammide

Il prodotto fu preparato seguendo la procedura descritta per l'esempio n. 1, utilizzando l'acido 2-(bifenil-4-il)-acetico nel passaggio C.

Ottenuti 9,1 mg; $[M+H]^+$ =347,4 (calc. 347,1)

Esempio 13

N-Idrossi-4-[2-(2,3-dimetossi-fenil)-acetilammino]-benzammide

Il prodotto fu preparato seguendo la procedura descritta per l'esempio n. 1, utilizzando l'acido 2-(2,3-dimetossi-fenil)-acetico nel passaggio C.

Ottenuti 10,8 mg; $[M+H]^+$ =331,3 (calc. 331,1)

Esempio 14

Estere 2-[2-(4-idrossicarbammoil-fenilcarbammoil)-etil]-fenilico dell'acido benzoico

Il prodotto fu preparato seguendo la procedura descritta per l'esempio n. 1, utilizzando l'estere 2-(2-carbossi-etil)-fenilico dell'acido benzoico nel passaggio C.

Ottenuti 18,1 mg; $[M+H]^+$ =405,4 (calc. 405,1)

Esempio 15

N-Idrossi-4-[2-(4-nitro-fenil)-acetilammino]-benzammide

Il prodotto fu preparato seguendo la procedura descritta per l'esempio n. 1, utilizzando l'acido 2-(4-nitro-fenil)-acetico nel passaggio C.

Ottenuti 7,2 mg; $[M+H]^+ = 316,3$ (calc. 316,1)

Esempio 16

N-Idrossi-4-[2-(2-fenossi-fenil)-acetilammino]-benzammide

Il prodotto fu preparato seguendo la procedura descritta per l'esempio n. 1, utilizzando l'acido 2-(2-fenossi-fenil)-acetico nel passaggio C.

Ottenuti 14,2 mg; $[M+H]^+ = 363,4$ (calc. 363,1)

Esempio 17

N-Idrossi-4-[2-(4,5-dimetossi-2-nitro-fenil)-acetilammino]-benzammide

Il prodotto fu preparato seguendo la procedura descritta per l'esempio n. 1, utilizzando l'acido 2-(4,5-dimetossi-2-nitro-fenil)-acetico nel passaggio C.

Ottenuti 8,6 mg; $[M+H]^+ = 376,3$ (calc. 376,1)

Esempio 18

N-Idrossi-4-[2-(2-benzilossi-fenil)-acetilammino]-benzammide

Il prodotto fu preparato seguendo la procedura descritta per l'esempio n. 1, utilizzando l'acido 2-(2-benzilossi-fenil)-acetico nel passaggio C.

Ottenuti 10,1 mg; $[M+H]^+ = 377,4$ (calc. 377,1)

Esempio 19

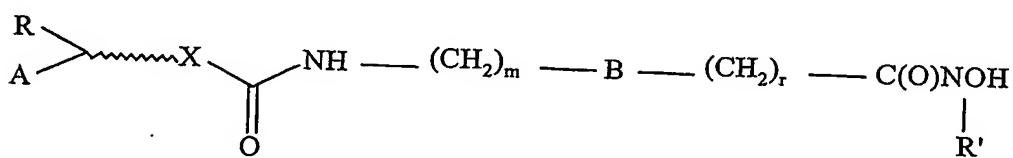
N-Idrossi-4-[2-(2-nitro-fenil)-acetilammino]-benzammide

Il prodotto fu preparato seguendo la procedura descritta per l'esempio n. 1, utilizzando l'acido 2-(2-nitro-fenil)-acetico nel passaggio C.

Ottenuti 12,5 mg; $[M+H]^+ = 316,3$ (calc. 316,1).

RIVENDICAZIONI

1. Composti di formula (I)



in cui

R è idrogeno, alchile C₁₋₄ o fenile;

R' è idrogeno o alchile C₁₋₄;

A è arile o un residuo mono-, bi- or triciclico, eventualmente in parte o completamente insaturo, contenente uno o più eteroatomi scelti nel gruppo formato da N, S o O, ed eventualmente sostituito con gruppi alioalchile, alchilsulfone, (cicloalchil)alchile, alcanoile, carbonilossi, alcossi, tioalcossi, tiofenossi, nitro, ciano, osso, perfluoroalcossi, perfluoroalchile, fenile, fenossi, fenilalcossi, benzoilossi, fenilalchile, benzoile, fenilsulfone, i sostituenti fenile, fenossi, fenilalcossi, fenilalchil, benzoil e benzoilossi essendo eventualmente sostituiti sull'anello aromatico con gruppi alchile, alcossi, alchilsulfone, ammino, ciano, idrossi, nitro, perfluoroalcossi, perfluoroalchile, fenilsulfone, tioalcossi e alogeno;

~~~~~ è una catena da 1 a 5 atomi di carbonio che contiene eventualmente un doppio legame o un gruppo NR' in cui R' è come precedentemente definito;

X è un atomo di ossigeno, un gruppo NR', in cui R' è come precedentemente definito, oppure è assente;

r and m sono indipendentemente 0, 1 o 2;

B è fenile o cicloesile;

2. Composti secondo la rivendicazione 1 in cui R è idrogeno.



3. Composti secondo la rivendicazione 1 in cui R è metile.
4. Composti secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-3 in cui A è fenile.
5. Composti secondo la rivendicazione 3 in cui A è fenile sostituito con uno o più gruppi scelti fra: alcossi, nitro, perfluoroalchile, fenossi, fenile, fenilalcossi, benzoilossi, tioalcossi.
6. Composti secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-5 in cui X è assente.
7. Composti secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6 in cui ~~~~ è metilene o etilene.
8. Composti secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-7 in cui m ed r sono uguali a zero.
9. Composti secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-8 in cui B è fenile.
10. Composti secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-9 in cui R' è idrogeno.
11. Un composto scelto fra:  
N-idrossi-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-acetilammino]-benzammide;  
N-idrossi-4-(3-fenil-butirrilammino)-benzammide;  
N-idrossi-4-(3-fenil-butirrilammino)-benzammide;  
N-idrossi-4-[2-(4-metossi-fenil)-acetilammino]-benzammide;  
N-idrossi-4-[2-(4-etossi-fenil)-acetilammino]-benzammide;  
N-idrossi-4-[3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-propionilammino]-benzammide;  
N-idrossi-4-[2-(3,4,5-trimetossi-fenil)-acetilammino]-benzammide;  
N-idrossi-4-[2-(4-metilsulfanil-fenil)-acetilammino]-benzammide;

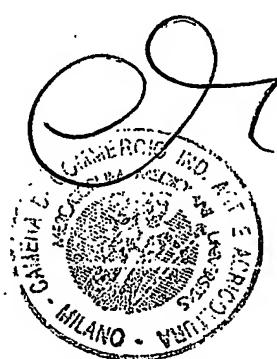
N-idrossi-4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-acetilammino]-benzammide;  
N-idrossi-4-[2-(3-nitro-fenil)-acetilammino]-benzammide;  
N-idrossi-4-[2-(3-fenossi-fenil)-acetilammino]-benzammide;  
N-idrossi-4-[2-(bifenil-4-il)-acetilammino]-benzammide;  
N-idrossi-4-[2-(2,3-dimetossi-fenil)-acetilammino]-benzammide;  
estere 2-[2-(4-idrossicarbammoil-fenilcarbammoil)-etil]-fenilico dell'acido benzoico;  
N-idrossi-4-[2-(4-nitro-fenil)-acetilammino]-benzammide;  
N-idrossi-4-[2-(2-fenossi-fenil)-acetilammino]-benzammide;  
N-idrossi-4-[2-(4,5-dimetossi-2-nitro-fenil)-acetilammino]-benzammide;  
N-idrossi-4-[2-(2-benzilossi-fenil)-acetilammino]-benzammide;  
N-idrossi-4-[2-(2-nitro-fenil)-acetilammino]-benzammide.

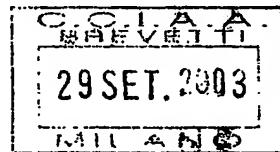
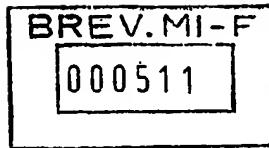
12. Composti di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-11 come medicamento.
13. Uso dei composti di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-11 per la preparazione di medicamenti ad attività antiinfiammatoria.
14. Composizioni farmaceutiche contenenti i composti di una qualsiasi delle rivendicazioni 1-11 in miscela con opportuni eccipienti e/o veicoli.

Milano, 10 gennaio 2003

Il Mandatario  
(Bracco Mauro)  
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

*Bracco*





On. MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E  
DELL'ARTIGIANATO Ufficio Italiano Brevetti e Marchi Roma

Il sottoscritto Ing. Gianfranco Dragotti fa istanza affinché sia trascritta la sua nomina, unitamente a quella del Dr. Giuliano Michelotti, del Dr.

5 Roberto Pistolesi, dell'Ing. Filippo Ferroni, del Dr. Roberto Ramponi dell'Ing. Alberto De Ros, della D.ssa Cristina Fraire e della D.ssa Daniela Delazer della Dragotti & Associati Srl, Galleria San Babila 4/C, 20122 Milano, allo scopo domiciliati presso la suddetta società, quali mandatari, con firma libera e disgiunta e con facoltà di farsi sostituire, della società  
10 Italfarmaco Spa in relazione ai seguenti brevetti e domande di invenzioni industriali:

domande di brevetto per invenzione industriale No. MI94A000349, MI94A002304, MI2000A001173, MI2001A001733, MI2002A002022, MI2003A000023, MI2003A000024, MI2003A000025, MI2003A000063 e  
15 MI2003A000064; e brevetti per invenzione industriale No. 1264709, 1271486, 1283637, 1244472, 1150213 e 1270184.

All'uopo si allega:

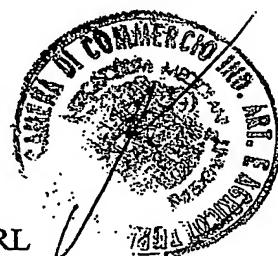
- lettera di incarico; e  
- attestazioni di versamento sul c/c postale No. 00668004 intestata  
20 all'Ufficio delle Entrate di Roma 2 – Roma di € 25,82=.

In fede.

Il Mandatario

Ing. Gianfranco Dragotti

Della DRAGOTTI & ASSOCIATI SRL



25 Milano, 29 Settembre 2003 (Iscr. Albo N° 300)